

PLASMOZYTOM

EINE KLINISCH STATISTISCHE ÜBERSICHT

von

Josef Heinrich Blaimer

aus

Embach / Krels Regensburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

PLASMOZYTOM

EINE KLINISCH STATISTISCHE ÜBERSICHT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von

Josef Heinrich Blaimer

aus

Embach / Krels Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 08. November 1976

Gliederung

I Einleitung

1. Einordnung
2. Historischer Rückblick
3. Ätiologie und Pathogenese
 - 3.1. Genmutation
 - 3.2. Virusinfektion

II Eigene Untersuchungen

1. Material und Methode
2. Ergebnisse
 - 2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung
 - 2.2. Frühsymptome
 - 2.3. Diagnose
 - 2.4. Klinik
 - 2.5. Komplikationen
 - 2.6. Zweiterkrankungen
 - 2.7. Stadium der Erkrankung
 - 2.8. Therapie
 - 2.8.1. Therapeutisches Vorgehen
 - 2.8.2. Therapieerfolg
 - 2.8.3. Therapieintensität
 - 2.9. Am Stichtag bereits verstorbene Patienten
 - 2.10. Sonderformen

III Diskussion

1. Häufigkeit
2. Alters- und Geschlechtsverteilung
3. Frühsymptome
4. Diagnose
5. Klinik
 - 5.1. Skelet
 - 5.1.1. Knochenschmerzen

- 5.1.2. Röntgenologische Veränderungen
- 5.2. Blutbild
- 5.3. Nieren
- 5.4. Eiweißveränderungen
- 5.5. Knochenmark
- 6. Komplikationen
- 7. Zweiterkrankungen
- 8. Therapie
 - 8.1. Unspezifische Therapie
 - 8.2. Spezifische Therapie
 - 8.2.1. Chirurgische und radiologische Maßnahmen
 - 8.2.2. Zytostatische Therapie
- 9. Überlebenszeit in Abhängigkeit von Krankheitsstadium und Therapieintensität
 - 9.1. Krankheitsstadium
 - 9.2. Therapieintensität
- 10. Sonderformen
 - 10.1. Solitäre Plasmozytome
 - 10.2. Plasmozytom ohne Paraprotein
 - 10.3. Plasmozytom mit Doppelparaproteinämie
- 11. Prognose des Plasmozytoms

IV Zusammenfassung

1.

Das Plasmozytom zählt zu den paraproteinämischen Hämoblastosen, einer Gruppe von neoplastischen Erkrankungen des lymphoplasmoretikulären Zellsystems verbunden mit einer pathologischen Eiweißbildung. Das Plasmozytom ist der häufigste Repräsentant dieser Krankheitsgruppe, gefolgt von der Makroglobulinämie Waldenström, der heavy chain disease und den bi- und multiklonalen Gammopathien^(5,25,34,49). Paraproteinämien, im engeren Sinn Plasmozytom und Makroglobulinämie, sind, neben ihrer klinisch vielfach charakteristischen Symptomatik, durch das morphologische Substrat sowie durch ihr typisches Serumeiweißbild gekennzeichnet.

Paraproteinämische Hämoblastosen erfüllen nach Ossermann⁽³⁸⁾ drei Kriterien:

1. Proliferation von immunologisch kompetenten Zellen - Immunozyten, Plasmazellen - bei Abwesenheit eines erkennbaren Stimulus.
2. Vermehrung von elektrophoretisch, antigenetisch und strukturell einheitlichem Immunglobulin (M-Typ)

oder / und seiner Polypeptiduntereinheiten.

3. Gleichzeitige Verminderung der Synthese der normalen Immunglobuline.

Man unterscheidet obligate Paraproteinämien, zu denen Plasmozytom, Morbus Waldenström und chronische Kälteagglutininkrankheit zählen und nicht obligate Paraproteinämien. Zu letzteren gehören die fakultativ paraproteinämischen Formen der Lymphadenosen, Retikulosen und anderen neoplastischen Erkrankungen und die idiopathischen oder benignen Paraproteinämien^(13,25,27).

Bis vor einigen Jahren noch glaubte man, die Paraproteine seien funktionell inerte, abnorm strukturierte Proteine aus der Gruppe der Immunglobuline⁽¹⁷⁾. Nach neuerer Auffassung sind Paraproteine jedoch exzessiv vermehrte physikochemisch, antigenetisch und wahrscheinlich auch funktionell einheitliche, normale Immunglobuline^(13,27). Daß nur selten Antigenaktivität in Paraproteinen nachgewiesen werden konnte, liegt an der Schwierigkeit, aus der enormen Anzahl der möglichen Antigene das entsprechende herauszufinden⁽¹³⁾.

Für das Plasmozytom ist auch der Begriff monoklonale Gammopathie üblich, da Paraproteine von einem einzelnen durch maligne Entartung und unkontrollierte Vermehrung gekennzeichneten Zellklonus von Plasmazellen gebildet werden^(5,13,48). Die maligne Transformation einer immunglobulin- bzw. antikörperproduzierenden Zelle bildet den

Ausgangspunkt eines autonomen, sich unkontrolliert vermehrenden Zellstammes. Diese Zellen produzieren ein in seiner Struktur einheitliches Protein, das sich einer bestimmten Immunglobulinklasse oder -unterklasse zuordnen läßt^(13,25,27,48). Plasmazellnester verdrängen die Stammzellen der Hämatopoese und die normalen, immunglobulinbildenden Plasmazellen und infiltrieren die das Mark umgebenden Knochenanteile. So entsteht die charakteristische Symptomatik des multiplen Myeloms.

Sowohl die unilokuläre Genese, wobei sich das Plasmazytom von einem umschriebenen Primärherd durch metastatische Absiedlung und diffuse Proliferation im Knochenmark ausbreitet, ist möglich, als auch eine multilokuläre, wenn verschiedene Zellen eines Klonen gleichzeitig entarten und primär eine multilokuläre Ausbreitung verursachen^(2,13).

Wiewohl bis heute sichere Korrelationen etwa zwischen dem Reifegrad plasmoretikulärer Elemente und dem Paraproteintyp bzw. Vorhandensein oder Fehlen eines Paraproteins noch nicht unter Beweis gestellt werden konnten, so ist dennoch anzunehmen, daß derartige Beziehungen bestehen, d.h., daß der Serumindikator "Paraprotein" mit dem Funktionszustand der Zellen, die ein Plasmozytom charakterisieren, in direkten Zusammenhang zu bringen ist. Es gilt zumindest als gesichert, daß Zellen des lympho-plasmo-retikulären Systems auf verschiedenen Dif-

ferenzierungsstufen mutieren und zu autonom wuchernden Klone entarten können^(19,45). Unter der Voraussetzung, daß derartige Zellen zur Synthese und Sekretion von Proteinen befähigt sind, kommt es zum Nachweis eines Paraproteins. Die Fähigkeit, ein Protein bzw. ein Paraprotein zu bilden, ist aber an den Reifegrad bzw. Funktionszustand der Zellen des lympho-plasmo-retikulären Systems gebunden. Fällt z.B. die Mutation in ein frühes Entwicklungsstadium des entsprechenden Zellsystems, so ist eine Paraproteinbildung nicht zu erwarten. Der Nachweis eines Paraproteins im peripheren Blut ist aber auch dann nicht wahrscheinlich, wenn die entarteten Zellen ein Protein zwar synthetisieren, nicht aber aus dem Zytoplasma zu eliminieren vermögen, etwa im Sinne einer Art Protein- bzw. Paraprotein-Ausschwemmungshemmung⁽¹⁸⁾.

2. Historischer Rückblick

Das Krankheitsbild "Plasmozytom" ist etwa seit 1848 bekannt, als Henry Bence Jones zum ersten Mal eine entsprechende Symptomatik mit Erweichung und Brüchigkeit der Knochen sowie Auftreten eines besonderen Proteins im Urin, das mit einer starken Säure (HNO_3) ausgefällt werden konnte und dessen Niederschlag sich nach Erhitzen wieder löste, beschrieb⁽⁶⁾. Rustitzki führte auf Grund

histologischer Untersuchungen des Knochenmarks 1873 den Begriff "Multiples Myelom" ein, nachdem er tumorähnliche Knochenaufreibungen mit Infiltration in das umgebende Gewebe festgestellt hatte⁽⁴⁶⁾. Im Jahre 1889 faßte Kahler die Symptome zu einem später nach ihm benannten Krankheitsbild zusammen⁽²¹⁾. Nach Einführung der Serumelektrophorese wies Longsworth 1939 auf die charakteristische, hohe, schmale Zacke (M-Gradient) im Elektropherogramm hin⁽³³⁾. Den Begriff Paraprotein prägte 1940 der Berliner Pathologe Karl Apitz⁽²⁾. Paraproteine sind nach Apitz "spezifisch" für das Plasmozytom und werden von den Plasmozytomzellen in Wiederholung der physiologischen Tätigkeit ihrer Mutterzelle gebildet. Heute wissen wir aber, daß es auch Plasmozytome ohne Paraproteine gibt, sei es, daß die Plasmozytomzellen nicht in der Lage sind, ein Paraprotein zu produzieren, oder daß sie unfähig sind, gebildetes Paraprotein zu sezernieren^(20,43,44). Einen entscheidenden diagnostischen Fortschritt brachten immunoelektrophoretische Untersuchungen, durch die es möglich wurde, die einzelnen Paraproteintypen genau zu klassifizieren^(25,27,48).

3. Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese des Plasmozytoms sind unbekannt. Im Wesentlichen werden zwei Theorien diskutiert: eine Genmutation und eine Virusinfektion.

3.1. Genmutation

Für eine Genmutation sprechen die bei einigen Myelomen und der Makroglobulinämie Waldenström gefundenen Chromosomenaberrationen^(4,23,50). Ob eine Genmutation spontan auftritt, oder durch exogene oder endogene Faktoren induziert wird, ist zur Zeit offen. Nach Siebner⁽⁵⁰⁾ ist das Chromosomenbild des Plasmozytoms mit seinen vielfältigen Veränderungen dem der Malignome anderer Organe so ähnlich, daß es als Ausdruck der Entartung des lymphoplasmo-retikulären Zellsystems gewertet werden kann. Ein großes Extrachromosom kommt in 35,2 % der 54 bisher ausgewerteten Fälle vor. Charakteristischer sind überzählige, kleinere Chromosomen bei 27,7 % der Fälle⁽⁵⁰⁾.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Chromosomenanomalien und klinischem Krankheitsbild, bzw. Ausmaß der Eiweißveränderungen konnte bisher nicht nachgewiesen werden^(4,23).

Beobachtungen von Häufungen paraproteinämischer Hämoblastosen unter Blutsverwandten sprechen für eine gene-

tische Disposition. Bei Familienangehörigen von zwölf Patienten mit idiopathischer Paraproteinämie fanden sich drei weitere Fälle. Außerdem ergaben sich bei 44 der 106 untersuchten Personen quantitative Abweichungen der Immunglobuline⁽³⁹⁾.

Myelome treten gehäuft im fortgeschrittenen Lebensalter auf, wo ohnehin höhere Mutationsraten gefunden werden. Spontane somatische Mutationen könnten somit bei der Entstehung des Plasmozytoms eine Rolle spielen^(13,26).

Das gemeinsame Vorkommen mit anderen neoplastischen Erkrankungen und das Auftreten nach chronisch-entzündlichen Prozessen weisen auf die Möglichkeit einer exogen oder endogen induzierten Genmutation hin^(13,26,51,56). Man nimmt an, daß eine starke Stimulation des retikulo-histiozytären Systems bei bestimmten genetisch prädisponierten Personen zu einer durch somatische Mutation bedingten Proliferation eines anomalen Klonen von Plasmazellen führt.

Bei Experimenten mit bestimmten Mäusestämmen ließen sich Plasmazelltumoren durch intraperitoneale Implantation von Kunststoffen und Mineralöl-Adjuvantien-Gemischen induzieren⁽⁴⁰⁾.

Bei Personen, die in hohem Maße Röntgenstrahlen ausgesetzt waren, ließen sich vereinzelt Plasmozytomerkrankungen feststellen, ebenso bei Patienten mit Polyzythämia

vera, die mit Radiophosphor behandelt worden waren⁽²⁶⁾.

3.2. Virusinfektion

Außer Veränderungen an der Chromosomenstruktur der Plasmazelle ist auch das Eindringen eines Virus in die Plasmazelle eine denkbare Ursache für die maligne Entartung und ungehemmte Vermehrung von Plasmazellen. Bisher liegen jedoch nur Beobachtungen an Plasmazelltumoren von Tieren vor. In Zellen von spontanen und induzierten Plasmazelltumoren konnten elektronenmikroskopisch in hohem Prozentsatz virusartige Partikel nachgewiesen werden⁽¹⁰⁾. Da es nicht möglich war, die Tumoren durch zellfreie Präparationen zu übertragen, könnte es sich bei den Viruspartikeln allerdings auch um Superinfektionen gehandelt haben⁽¹³⁾.

Bei der Erhebung der Anamnese wird von den Patienten häufig ein Trauma oder eine Fraktur als Erkrankungsurache angegeben. Da eine Fraktur oder Erweichung nur Folge, nicht Ursache der Erkrankung sein kann, wird eine traumatische Genese heute im Allgemeinen abgelehnt.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

1. Material und Methode

Da das Plasmozytom eine relativ seltene Erkrankung ist und hinsichtlich Wirksamkeit einer konservativen Therapie weitgehend differierende Ergebnisse vorliegen, haben wir die Krankenblätter von Plasmozytomkranken der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen aus den Jahren 1969 bis 1974 ausgewertet, um einen Beitrag zu dieser Problematik leisten zu können. Stichtag der Erhebung war der 1.5.74. Nach der Durchsicht der Unterlagen gelangten insgesamt 61 Fälle zur statistischen Auswertung, bei der folgende Punkte besonders berücksichtigt wurden: Alter, Geschlecht, Frühsymptome, Diagnosesicherung, klinische Symptomatik (Skeletsystem, Blutbild, Urinbefunde, sonstige Symptome), Eiweiß- und Knochenmarkbefunde, Komplikationen, wichtige Zweiterkrankungen, Stadium der Erkrankung, Therapie und Therapieerfolg.

Zur Beurteilung eines Therapieerfolges wurden folgende Parameter herangezogen: 1. Besserung des Allgemeinbefindens und Nachlassen der Schmerzen; 2. Rückgang der BSG (um mehr als 30 i.d.1.Std.); 3. Verminderung des M-Gradienten; 4. Abnahme der Paraproteine, Zunahme der normalen Immunglobuline und des Albumins im Serum; 5. Besse-

rung des Blutbildes (insbesondere Anstieg des Hb-Wertes über 2g%); 6. Reduktion des Serum-Ca um 1mval/l und Skelettrekalzifizierung (modifiziert nach Begemann)⁽⁵⁾.

Zur Annahme eines Therapieerfolges mußte mindestens eines dieser Kriterien erfüllt sein.

Da der Beginn der Erkrankung beim Plasmozytom schleichend verläuft, und die Diagnose meist erst beim Auftreten massiver Symptome gestellt wird, trafen wir zur Beurteilung des Therapieerfolges sowie der Krankheitsdauer eine Untergliederung in zwei Krankheitsstadien bei Diagnosestellung: Stadium I: Patienten ohne schwerwiegende Komplikationen bei Diagnosestellung. Stadium II: Patienten mit Komplikationen, die ein direktes therapeutisches Eingreifen erforderten. Zu den bedeutendsten Komplikationen zählten: Kompressionsfrakturen mit neurologischen Ausfällen, Spontanfrakturen, Anämie (Hb unter 7g%), erhebliche Tumorkachexie, Niereninsuffizienz und Infekte.

Wir unterschieden eine spezifische Therapie von einer unspezifischen. Unter spezifischer Therapie verstehen wir die zytostatische Behandlung mit oder ohne Gabe von Kortikosteroiden und Anabolika, eine operative - und eine Strahlenbehandlung, unter unspezifischer Therapie symptomatische Maßnahmen mit oder ohne Gabe von Kortikosteroiden oder Anabolika.

Der Gruppe der bereits verstorbenen Patienten galt besonderes Interesse, da nur in dieser Gruppe eine Beurteilung bezüglich Krankheitsdauer und Therapieerfolg möglich ist.

Da wir klinische Befunde von den Patienten nur in den Zeiträumen gewinnen konnten, in denen sie sich stationär in unserer Klinik aufhielten oder in unserer Ambulanz behandelt wurden, und eine weitere Verlaufskontrolle nach dem letzten stationären Aufenthalt dadurch erschwert war, daß Patienten zu Hause verstorben, verschollen waren oder in einem anderen Krankenhaus weiterbehandelt wurden, muß die Häufigkeit klinischer Befunde höher als gefunden angenommen werden.

Über den weiteren Krankheitsverlauf befragten wir die Hausärzte der Patienten. Es standen fünf Fragen zur kurzen Beantwortung:

- 1) lebt der Patient ja/nein
- 2) derzeitiges Befinden:
- 3) besondere Komplikationen im weiteren Verlauf:
- 4) eventueller Todestag:
- 5) Todesursache:

Etwa 80 % der abgesandten 37 Briefe kamen zufriedenstellend beantwortet zurück.

2. Ergebnisse

Von unseren 61 Patienten mit der Diagnose Plasmozytom waren am Stichtag 1.5.74 26 verstorben, 23 lebten noch, das Schicksal der restlichen 12 Patienten war unbekannt.

2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei Diagnosestellung fanden wir ein Durchschnittsalter von 58,6 Jahren. Der Altersgipfel lag zwischen dem 60. und dem 65. Lebensjahr. 58 unserer Patienten (95%) waren älter als 40 Jahre, 36 (59%) älter als 60 Jahre. Der jüngste Patient war 31, der älteste 81 Jahre alt.

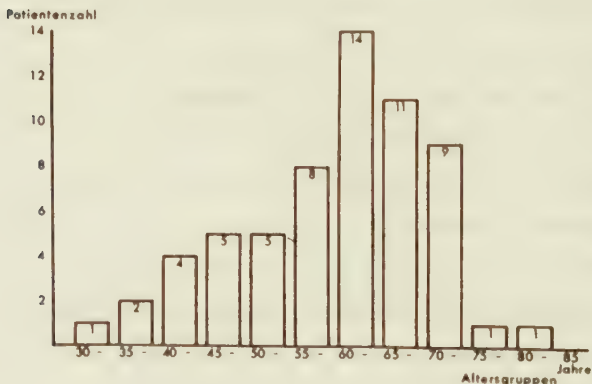


Tabelle 1: Altersverteilung der 61 Patienten bei Diagnosestellung.

Unter den 61 Patienten waren 31 Männer (50,8%) und 30 Frauen (49,2%). Somit ergibt sich ein Verhältnis Männer zu Frauen von etwa 1 : 1.

2.2. Frühsymptome

Frühsymptome gaben 48 (78,7%) der 61 Patienten an; dabei klagten über:

Müdigkeit und Schwäche:	18
Gewichtsabnahme:	11
leichtes Fieber und Abgeschlagenheit:	9
rheumatoforme Schmerzen:	18
lokalisierbare Knochenschmerzen:	20

Weitere Beschwerden wie Schlaflosigkeit, Belastungsdyspnoe, schmerzhaftes Druckgefühl im Abdomen, Wahrnehmen eines Tumors, zunehmende Sehschwäche und Brüchigwerden der Zähne hatten 16 Patienten.

13 Patienten gaben keine Frühsymptome an.

Der Zeitraum zwischen Auftreten der Frühsymptome und der Diagnosestellung betrug zwischen 1 und 33 Monaten, im Mittel 7,8 Monate. Bei 30 Patienten wurde die Diagnose innerhalb von 6 Monaten nach Auftreten der ersten Symptome gestellt.

2.3. Diagnose

Bei 52 Patienten war die zytologische Diagnose aus den Sternalmarkpräparaten eindeutig. 4 dieser Patienten hatten zusätzlich einen positiven histologischen Befund (Untersuchung von Tumorgewebe).

4mal bestand zytologisch zumindest der Verdacht auf ein Plasmozytom, das dann durch Nachweis von Osteolysen und Paraprotein endgültig gesichert wurde. Bei einem dieser 4 Patienten ergab sich zusätzlich ein positiver histologischer Befund (vergrößerter Lymphknoten). 5mal wurde die Diagnose nur histologisch gestellt (solitäre Plasmozytome).

Röntgenologisch wurden bei 41 Patienten Knochenveränderungen (Osteolysen, diffuse Skeletentkalkungen, Tumoren) gefunden.

Ein Paraprotein wurde bei 55 Patienten nachgewiesen.

2.4. Klinik

In der Beobachtungszeit gaben 39 Patienten Knochenschmerzen an, 31 bereits zu Beginn der Erkrankung. Eine Druckschmerzhaftigkeit des Skelets fanden wir in 14, eine Knochen deformierung bzw. einen Weichteiltumor in 11 Fällen.

Magendarmbeschwerden hatten 5 Patienten.

Eine Hepatomegalie wurde in 13, eine Splenomegalie in 5 Fällen diagnostiziert.

Eine Erhöhung der BKS über 30 in der ersten Stunde wurde bei 49 Patienten (80%), über 50 in der ersten Stunde bei 42 Patienten (69%) verzeichnet.

An Veränderungen des Blutbildes ergaben sich: Anämie bei 26, Thrombozytopenie bei 11, Leukozytopenie bei 19, Leukozytose bei 4 Patienten.

Bei 28 Patienten zeigte sich eine Erhöhung des Gesamteiweißes auf über 8g%. Die α_1 -Globuline waren in 6, die α_2 -Globuline in 16, die β -Globuline in 10, die γ -Globuline in 36 Fällen erhöht. Der höchste β -Globulin-Anteil betrug 58,7 rel%, der höchste γ -Globulin-Anteil 70,9 rel%.

G l o b u l i n e			
$\alpha_1 > 4,5 \text{ rel\%}$	$\alpha_2 > 9,5 \text{ rel\%}$	$\beta > 13 \text{ rel\%}$	$\gamma > 22 \text{ rel\%}$
6	16	10	36

Tabelle 2: Häufigkeit der Globulinvermehrung bei 61 Patienten.

Eine Proteinurie wurde bei 12 Patienten beobachtet, bei 8 davon eine Bence-Jones-Proteinurie. Eine zunehmende Niereninsuffizienz hatten 22 Patienten, 8 davon bereits bei Diagnosestellung.

Paraproteine vom Typ IgG fanden wir in 36, vom Typ IgA in 14, ein Leichtkettenmuster vom Typ Bence-Jones in 3 Fällen; weiter einmal eine Doppelparaproteinämie IgG - IgM, sowie einmal eine IgA-Bence-Jones-Paraproteinämie.

IgG	IgA	B-J	IgG - IgM	IgA - B-J	insgesamt
36	14	3	1	1	55

Tabelle 3: Paraproteintyp bei 55 Patienten.

Bei 35 von 52 Patienten mit eindeutigen Knochenmarkbefund lag eine massive, bei 17 eine geringe Infiltration des Knochenmarks mit Plasmazellen vor. Dabei zeigte sich in 36 Fällen ein reifzelliges, in 16 Fällen ein unreifzelliges Bild.

pos. KnM Befund	massive Infiltr.	geringe Infiltr.	reif- zellig	unreif- zellig
52	35 (67%)	17 (33%)	36 (69%)	16 (31%)

Tabelle 4: Knochenmarkbefund bei 52 Patienten.

Bei 41 Patienten ließen sich röntgenologisch Knochenveränderungen feststellen. Bei 28 Patienten wurden Osteolyse nachgewiesen. In absteigender Häufigkeit waren folgende Knochen betroffen: Schädel (28), Wirbelsäule (20), Becken (12), Rippen (8), Femur (7), Humerus (6), Mandibula (5). 11 Patienten hatten eine generalisierte Osteoporose.

2.5. Komplikationen

Bei 18 Patienten entwickelte sich im Verlaufe der Erkrankung ein Antikörpermangelsyndrom.

Massive Infektionen der Atemwege machten 12mal, solche der Harnwege 5mal eine stationäre Behandlung erforderlich.

In 11 Fällen ergaben sich neurologische Ausfälle: Querschnittslähmung (4), Abduzens- u. Trigemini-spargese (1), Abduzensspargese (1), Parästhesien und Paresen der Extremitäten (5).

Bei 10 Patienten mußten pathologische Frakturen versorgt werden: Wirbelkörper (4), Rippen (3), Humerus (3), Femur (2), Dens Axis (1).

Weitere Komplikationen: 1mal Hyperkalziämie mit rezidivierender Nephrolithiasis, 1mal eine ausgeprägte Paramyloidose.

2.6. Zweiterkrankungen

30 Patienten litten an bedeutenden Zweiterkrankungen: Ösophagus-Karzinom (1), Bronchial-Karzinom (1), Herzkreislaufferkrankungen (12), Diabetes mellitus (12), Cholelithiasis (3), Lungenemphysem (1), genuine Epilepsie (1).

2.7. Stadium der Erkrankung

Bei Behandlungsbeginn befanden sich 43 Patienten in einem frühen (Stadium I) und 18 in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium II). (siehe Seite 10)

Von den 43 Patienten im frühen Stadium bei Diagnosestellung lebten am Stichtag (1.5.74) noch 20, 14 waren verstorben und 9 verschollen. Die mittlere Überlebenszeit der noch Lebenden betrug demnach am Stichtag 47,5 Monate (Median; Bereich: 8/87), die der Verstorbenen 25 Monate (Median; Bereich: 1/52).

Von den 18 Patienten, die sich bei Diagnosestellung im Stadium II befanden, lebten am Stichtag noch 3, 12 waren verstorben, 3 verschollen. Die mittlere Überlebenszeit der noch Lebenden betrug am Stichtag 33 Monate (Median; Bereich: 26/56), die der Verstorbenen 9 Monate (Median; Bereich: 1/27).

Stadium	Anzahl der Patienten			
	lebend	verstorben	verschollen	insgesamt
I	20	14	9	43
II	3	12	3	18
Sa.	23	26	12	61

Tabelle 5: Schicksal der 61 Patienten mit Plasmozytom am Stichtag (1.5.74), aufgeschlüsselt nach den Stadien bei Diagnosestellung.

Patientengruppen	mittlere Überlebenszeit im	
	Stadium I	Stadium II
1. verstorb. Pat.	25 (1/52)	9 (1/27)
2. lebende Pat.	47,5 (8/87)	33 (26/56)
1 + 2 gemeinsam	31 (1/87)	14 (1/56)
a) int.-spez. beh. Pat.	38 (8/87)	17,5 (1/56)
b) unspez./ nicht beh.	22 (1/72)	3 (1/26)

Tabelle 6: Überlebenszeit der Patienten im Stadium I und II bis Stichtag 1.5.74 mit Aufgliederung in Patienten- und Therapiegruppen (Medianwerte; in Klammern ist der Bereich angegeben).

2.8. Therapie

2.8.1. Therapeutisches Vorgehen

Bei Wertung der Therapieergebnisse wurden, wie schon auf Seite 10 aufgeführt, zwischen unspezifischer Therapie (symptomatische Maßnahmen, Kortikoide, Anabolika) und einer spezifischen Behandlung (Zytostatika als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung zusammen mit Kortikosteroiden und Anabolika) unterschieden.

Bei 6 Patienten wurde weder eine spezifische, noch eine unspezifische Therapie durchgeführt, 11 wurden nur unspezifisch behandelt. 44 Patienten wurden einer spezifischen Behandlung zugeführt.

Insgesamt 39 Patienten wurden zytostatisch behandelt, zum Teil in Monotherapie, zum Teil in Kombination mit Kortikosteroiden, Anabolika, Operation und Radiatio. Eine nähere Aufschlüsselung findet sich in Tabelle 7.

Bei 16 der 19 Patienten, die mit Zytostatika, Kortikoiden und Anabolika behandelt wurden, kamen die Medikamente gleichzeitig in Kombination zur Anwendung.

Art der Therapie	Pat.-Zahl	zusätzliche Maßnahmen
Zytostatika	13	Anabolika 2 Radiatio 1
Zytostatika + Kortikosteroide	7	(Kombinationsbehandlung 2) (nur kurzfristig Zytostat.2)
Zytostatika + Kortikosteroide + Anabolika	19	Operation 3 Radiatio 1 (Kombinationsbehandlung 16)
operative Therapie	5	Radiatio 1 Anabolika 1

Tabelle 7: Spezifische Therapie bei 44 Patienten.

2.8.2. Therapieerfolg

Bei 2 der nicht oder nur unspezifisch behandelten Patienten kam es zumindest vorübergehend zu einer Befundbesserung.

Bei 28 der 44 spezifisch behandelten Patienten (63%) sahen wir eine Besserung des Allgemeinbefindens, Nachlassen der Schmerzen, Rückgang der BSG, Verminderung des M-Gradienten, Abnahme des Paraproteins, Zunahme der normalen Immunglobuline und des Albumins im Serum, Besserung des Blutbildes oder Reduktion des Serum-Kalzium und Skelettrekalzifizierung. (siehe Seite 9)

Bei 13 der 16 Patienten, die einer kombinierten Zytosta-

tika-Kortikosteroide-Anabolika-Behandlung zugeführt wurden, konnte ein Therapieerfolg erzielt werden. (siehe Seite 9)

Bei den restlichen 23 zytostatisch behandelten Patienten sahen wir einen Therapieerfolg in 11 Fällen.

2.8.3. Therapieintensität

42 der 44 spezifisch behandelten Patienten wurden intensiv behandelt, d.h. ausreichend hoch dosiert über längere Zeit. Die anderen 2 Patienten wurden nicht intensiv behandelt und können somit der "unspezifischen Therapiegruppe" zugerechnet werden ($11 + 2 = 13$ Patienten). 6 Patienten wurden nicht behandelt. (siehe Tab. 8)

Von den 16 Patienten, die mit Zytostatika, Kortikosteroiden und Anabolika gleichzeitig in Kombination behandelt wurden, waren am Stichtag (1.5.74) 8 bereits verstorben, 6 lebten noch, 2 waren verschollen.

Von den 23 Patienten, die nicht in Kombinationsbehandlung zytostatisch (mit oder ohne Kortikosteroide, Anabolika) behandelt wurden, waren am Stichtag 13 bereits verstorben, 9 lebten noch, 1 war verschollen.

Patienten- gruppen	intens.- spezif.	unspez. behand.	nicht behand.	Summe d. Patienten
verstorbene Patienten	21	3	2	26
am Stichtag lebende Pat.	15	7	1	23
verschollene Patienten	6	3	3	12
Sa.	42	13	6	61

Tabelle 8: Aufschlüsselung der 61 Patienten in Therapiegruppen.

In der Gruppe der intensiv-spezifisch Behandelten betrug die mittlere Überlebenszeit bei den bereits verstorbenen Patienten 21 Monate (Median; Bereich: 1/51), bei den am Stichtag noch lebenden 53 Monate (Median; Bereich: 8/87). In der Gruppe der unspezifisch bzw. nicht Behandelten betrug die mittlere Überlebenszeit bei den bereits Verstorbenen 3 Monate (Median; Bereich: 1/52), bei den am Stichtag noch Lebenden 28 Monate (Median; Bereich: 17/72). (Nähere Angaben in Tabelle 9)

Therapiegruppen	mittlere Überlebenszeit der		
	verstorb. Pat. (26)	lebenden Pat. (23)	verst. u. leb. Pat.
1. int.-spez.beh.P.	21 (1/51)	53 (8/87)	24 (1/87)
a) nicht zytostat.	21 (9/48)	17 (12/22)	21 (9/48)
b) komb. zytostat.	19 (1/46)	24 (8/83)	24 (1/83)
c) nicht komb. zy- tostat. beh. P.	21 (2/51)	60 (12/87)	31 (2/87)
2. unspezifisch u. nicht beh. Pat.	3 (1/52)	28 (17/72)	23 (1/72)
1. u. 2. zusammen	17 (1/52)	45 (8/87)	24 (1/87)

Tabelle 9: Mittlere Überlebenszeit der am Stichtag noch lebenden und der bereits verstorbenen Patienten in Abhängigkeit von der Therapieintensität (Medianwerte; in Klammern ist der Bereich angegeben).

2.9. Am Stichtag bereits verstorbene Patienten

Von den 26 Patienten, die am 1.5.74 bereits verstorben waren, wurden 18 mit Zytostatika behandelt, davon 13 zusätzlich mit Kortikosteroiden, 11 der 18 Patienten wurden zusätzlich mit Anabolika behandelt. Eine Kombinationsbehandlung (gleichzeitige Gabe von Zytostatika, Kortikoiden und Anabolika) wurde in 7 Fällen durchgeführt. 3 weitere Patienten wurden operativ behandelt. In 2 Fällen wurde zusätzlich zur zytostatischen bzw. operativen Therapie eine Radiatio durchgeführt. 3 Patienten wurden nur unspezifisch, 2 nicht behandelt.

22 der verstorbenen Patienten hatten einen eindeutigen Knochenmarkbefund (12mal Infiltration des Markes mit reifzelligen Plasmazellen, 10mal mit unreifzelligen Plasmazellen), 3 weitere ein histologisch gesichertes Plasmozytom (Tumor). Bei 23 Patienten fand sich ein Paraprotein, 17 hatten osteolytische Skeletveränderungen. Bei 1 Patienten fanden sich Osteolysen und ein Paraprotein, der zytologische Knochenmarkbefund war jedoch nicht eindeutig.

Die mittlere Krankheitsdauer betrug in dieser Gruppe 17 Monate (Median; Bereich: 1/51). Zwischen Auftreten von Frühsymptomen und Tod lagen im Mittel 24 Monate (Median; Bereich: 2/72). Das Durchschnittsalter der Patienten war bei Diagnosestellung 61,7 Jahre, beim letalen Ausgang

63,5 Jahre.

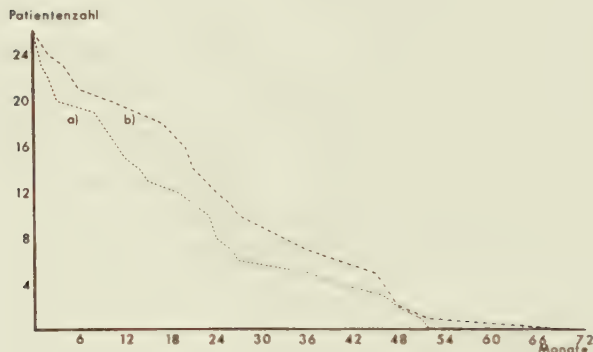


Tabelle 10: Absterbekurven der 26 am Stichtag bereits verstorbenen Patienten
a) Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod
b) Zeit zwischen Auftreten von Frühsymptomen und Tod

Als Todesursache fanden wir 7mal Herzkreislaufversagen, 6mal Urämie, 5mal Tumorkachexie und 3mal Bronchopneumonie. 2 Patienten verstarben an einer Zweiterkrankung (1mal dekompensierte Herzinsuffizienz, 1mal kardiogener Schock). In 3 Fällen ist die Todesursache unbekannt.

14 (54%) der bereits verstorbenen Patienten litten an zunehmender Niereninsuffizienz.

14 (54%) der 26 Patienten befanden sich bei Behandlungs-

beginn im Stadium I (früh), 12 (46%) im Stadium II (fortgeschritten).

2.10. Sonderformen

Im untersuchten Krankengut fanden sich 4 solitäre Plasmozytome, 1 zunächst solitäres, dann generalisiertes Plasmozytom, 1 Plasmozytom ohne Paraprotein und 2 Plasmozytome mit einer Doppelparaproteinämie.

2.10.1. Solitäre Plasmozytome

Fall I. D. W. 03.06.42 - Alter 31
Walnußgroße Geschwulst am Hals li. (Lymphknoten)
Therapie: Exstirpation des Tumors
Pat. lebt, Krankheitsdauer bis Stichtag 12 Mon.

Fall II. H. G. 27.11.99 - Alter 68
Plasmozytom des Zungengrunds
Therapie: Exstirpation des Tumors
Pat. mit 73 Jahren verstorben; Todesursache: unbekannt.

Fall III. E. J. 24.02.00 - Alter 72
Plasmozytom des re. Tibiakopfes (histologisch gesichert)
Therapie: Operation und Bestrahlung
Pat. mit 73 Jahren verstorben; Todesursache: Lungenmetastasen evtl. eines Sarkoms.

Fall IV. B. M. 22.09.14 - Alter 58
Apfelgroßer Tumor in Höhe des 6. Brustwirbelkörpers
Therapie: Operation
Pat. lebt, Krankheitsdauer bis Stichtag 22 Mon.

Fall V. H. M. 07.04.20 - Alter 49

Tumor li. Schädelbasis mit Abduzens- u. Trigemiusparese
Nach etwa 3 Jahren: Hyperproteinämie, Hyper- -Globulin-
ämie und Paraprotein Typ IgG sowie Anämie, Leukopenie,
rel. Lymphopenie, Proteinurie, Hepatomegalie.
Therapie: Operation, dann Zytostatika, Kortikoide, Ana-
bolika.

Pat. lebt, Krankheitsdauer bis Stichtag 56 Mon.

2.10.2. Plasmozytom ohne Paraprotein

Fall VI. B. M. 15.05.12 - Alter 55

Generalisierte Osteolysen, blastomatöse "Plasmoretikulo-
se", kein Paraprotein, keine Eiweißverschiebungen, An-
ämie, Thrombo-, Leukopenie, Niereninsuffizienz, Ulcus
duodeni.

Therapie: Zytostatika, Kortikoide, Anabolika.

Pat. mit 59 Jahren verstorben; Todesursache: Herzkreis-
laufversagen.

2.10.3. Plasmozytome mit Doppelparaproteinämie

Fall VII. H. H. 04.11.00 - Alter 72

Generalisierte Osteolysen, Paraproteintyp IgG - IgM,
Knochenmarkbefund nicht eindeutig, exophytisch wuchern-
der Tumor li. oberer Skapularand, Lymphknoten P. E. cer-
vikal li. ergab: Paraproteinablagerung im LK.

Normochrome Anämie, Linksverschiebung, Hepatomegalie.

Therapie: Zytostatika, Kortikosteroide, Anabolika (kom-
biniert).

Weiteres Schicksal des Pat. unbekannt.

Fall VIII. S. K. 12.01.10 - Alter 59

Diffuse Skeletentkalkungen, Paraproteintyp IgA - zusätzlich B-J-Protein im Serum, geringe Infiltration des Knochenmarks mit reifzelligen Plasmozytomzellen, sekundäres Antikörpermangelsyndrom.

Therapie: Alkeran.

Nach zytostatischer Therapie war kein Paraprotein mehr nachweisbar.

Pat. lebt, Krankheitsdauer bis Stichtag 64 Mon.

D i s k u s s i o n

1. Häufigkeit

Über die Häufigkeit beim Plasmozytom finden sich in der Literatur Angaben zwischen 10 und 40 pro eine Million Einwohner^(5,13,26,55). Die neueren Untersuchungen weisen höhere Werte auf, da das Plasmozytom in den letzten Jahren dank der besseren Diagnostik immer häufiger erkannt wird.

Eine rassengebundene Häufung wird nicht beobachtet. Die Verbreitung des Plasmozytoms erstreckt sich über alle geographischen Regionen⁽⁵⁾.

2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Plasmozytom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Wir fanden bei Diagnosestellung ein durchschnittliches Alter von 58,6 Jahren, wobei 58 von 61 der Patienten (95%) älter als 40 und 36 von 61 (59%) älter als 60 Jahre waren. Die gefundenen Werte weichen nur geringfügig von den Ergebnissen anderer Autoren ab^(5,13,26).

Bisher wurden nur wenige Fälle einer Krankheitsmanifestation im Alter unter 30 Jahren beschrieben. Unser jüngster Patient war 31 Jahre.

Nach den meisten Statistiken sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Während wir eine Relation Männer zu Frauen von etwa 1:1 fanden, liegen die in der Literatur gefundenen Werte zwischen 3:1 und 3:5. In einer Arbeit von Fateh Mogadham⁽¹³⁾ wurde ein Verhältnis von 4:3 bei 700 Patienten errechnet.

3. Frühsymptome

Die Krankheit beginnt schleichend mit uncharakteristischen Symptomen. Häufig klagen die Patienten über Müdigkeit, allgemeine Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Durst, dann auch über leichtes Fieber, Nachtschweiße, bis zu rheumatiformen Schmerzen und lokalisierbaren Knochenschmerzen^(5,13). Bei 48 (78,7%) unserer Patienten lagen derartige Frühsymptome vor, 13 hatten keine Frühsymptome. Bei einem Teil dieser Patienten führte eine deutliche BKS-Erhöhung oder der Nachweis eines Tumors auf die richtige diagnostische Fährte. Bei anderen Patienten, die wegen anderer Leiden zur Aufnahme gelangten, wurde das Plasmozytom zufällig entdeckt.

Zwischen dem Auftreten von Frühsymptomen und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung vergingen bei unseren Patienten durchschnittlich 7,8 Monate, wohingegen Gerhartz und Mitarbeiter⁽¹⁶⁾ bei einer Untersuchung von 205 Plasmozy-

tompatienten eine durchschnittliche Anamnesedauer von 9,4 Monaten fanden. Berücksichtigt man, daß die Krankheit bereits jahrelang subklinisch verlaufen kann, bevor die ersten subjektiven Beschwerden auftreten^(13,27,35), so dürfte die Latenzzeit bis zum Therapiebeginn sich nicht wesentlich auf die Prognose auswirken.

4. Diagnose

Die Diagnose Plasmozytom basiert auf dem typischen Knochenmarkbefund und dem Nachweis von monoklonalem Paraprotein der Klassen IgG oder IgA (sehr selten IgD bzw. IgE) oder dessen Untereinheiten (z.B. Bence-Jones-Protein)^(8,43,48,49,54). Neben den zytologischen und biochemischen Untersuchungen stellen röntgenologisch erfaßbare Skeletveränderungen im Sinne typischer Osteolysen einen weiteren wichtigen Beitrag zur Sicherung der Diagnose dar^(5,13,20,26).

Für die Darstellung von Plasmozytomherden hat neben der Röntgenaufnahme die Radiostrontiumsintigraphie Bedeutung. Die Tumorwucherungen im Knochen führen zu einer relativen Beschleunigung des Knochenumbaus, wodurch es zu einer vermehrten Aufnahme von Radiostrontium kommt⁽⁷⁾.

Solitäre Plasmozytome werden durch den histologischen Befund des Probeexzisions- oder Operationspräparates

diagnostiziert.

Als gesichert gilt die Diagnose Plasmozytom, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (modifiziert nach 8, 14, 52):

- 1.a) Mehr als 35%ige Infiltration des Knochenmarks durch z. T. atypische Plasmazellen, oder
- b) Histologischer Nachweis eines Plasmozytoms (Untersuchung von Tumorgewebe)
- 2.a) Mehr als 10%ige Infiltration des Knochenmarks durch z. T. atypische Plasmazellen und Nachweis eines typischen Paraproteins im Serum oder Urin, oder
- b) Nachweis eines typischen Paraproteins, ausgeprägte osteolytische Herde und Vermehrung der Plasmazellen auf etwa 10%.

Zur Gruppe 1 zählten 41 unserer Patienten, zur Gruppe 2 20 Patienten.

Während einige Autoren den Nachweis eines Paraproteins, charakteristische osteolytische Herde und einen pathognomonischen Knochenmark- oder Probeexzisionsbefund zur Sicherung der Diagnose als ausreichend betrachten^(8,14), wird nach der Definition der "Acute Leukemia Group B" (nach Sonntag⁽⁵²⁾) in jedem Fall (generalisierte Plasmozytome) eine Vermehrung der Plasmazellen auf über 10% gefordert.

5. Klinik

5.1. Skelet

5.1.1. Knochenschmerzen

Häufig finden sich als erste klinische Zeichen von Skeletveränderungen Knochenschmerzen, die anfänglich von rheumatischem Charakter und wechselnder Intensität sind. Typisch ist weiterhin die Klopf- und Druckempfindlichkeit der befallenen Skeletanteile^(13,21,51). Die häufigste Schmerzlokalisation war bei unseren Patienten im Bereich der Wirbelsäule. Es folgten Becken mit proximalen Femurenden, Rippen und Schultergürtel mit proximalen Humerusanteilen. Während nach Begemann⁽⁵⁾ Knochenschmerzen in 80% der Fälle anzutreffen sind, fanden wir auf Grund der kürzeren Beobachtungsdauer nur einen Anteil von 64% (39 von 61 Patienten).

5.1.2. Röntgenologische Veränderungen

Von großer Bedeutung sind beim Plasmozytom die röntgenologischen Untersuchungen. Im Skeletsystem finden sich hierbei vielfach multiple, runde, ausgestanzte osteolytische Defekte an den Knochen, jedoch ohne periostale Reaktion und Kallusbildung. Besonders eindrucksvoll sind

die Röntgenaufnahmen der häufig betroffenen Schädelkalotte, die durchlöchert wie ein Sieb erscheint^(5,13,54).

Röntgenologisch Manifeste Herde kommen am häufigsten in Wirbelsäule, Schädel und Rippen vor^(5,13). Entsprechend fanden wir bei unseren Patienten in abnehmender Häufigkeit Entkalkungsherde in Schädel, Wirbelsäule, Becken, Femur, Humerus, Rippen, Mandibula.

Andere Patienten zeigen keine Osteolysen, wohl aber eine generalisierte Osteoporose. In unserem Krankengut fanden wir diesen Befund bei 11 von 61 Patienten. Die Osteoporose beim Plasmozytom ist von einer Altersosteoporose nicht immer abgrenzbar, besonders wenn Osteolysen fehlen^(8,13).

5.2. Blutbild

Infolge der Verdrängung der normalen Hämatopoese durch pathologische Plasmazellen im Knochenmark entwickelt sich bei vielen Patienten eine anfänglich leichte Anämie, die im Verlauf der Erkrankung, besonders terminal, stark zunehmen kann. Gewöhnlich ist die Anämie normochrom. Als weitere Entstehungsfaktoren der Anämie spielen hämolytische Prozesse und nephrogene Reifungsstörungen der Erythropoese eine Rolle^(5,13,51).

Die Veränderungen im weißen Blutbild sind uncharakteristisch. Meist zeigt sich eine Leukozytopenie, nur selten

eine stärkere Leukozytose. Im Differentialblutbild ist die prozentuale Verteilung oft normal^(5,13,51). Veränderungen, wie Vermehrung der Lymphozyten, Vermehrung der Eosinophilen oder Linksverschiebung beobachteten wir bei unseren Patienten in 30% der Fälle.

Die Thrombozytenzahl bewegt sich gewöhnlich im Bereich des Normalen, kann aber im fortgeschrittenen Stadium stark vermindert und dann auch Ursache von Blutungen sein^(5,49). Wir fanden eine Thrombozytopenie in 18% der Fälle.

5.3. Nieren

Häufige Folge des Plasmozytoms ist eine zum Teil schwere Nephropathie, die bis zur Urämie führen kann. Die Nieren Plasmozytomkranker zeigen in etwa 60 - 70% histologische Veränderungen⁽¹¹⁾. Als pathogenetische Faktoren der Niereninsuffizienz seien erwähnt: morphologische Veränderungen der Tubuli und Glomerula durch Ablagerung niedermolekularer Eiweißkörper, erhöhte Blutviskosität, Hyperkalziämie bzw. Hyperkalziurie, sowie eine durch verminderte Infektabwehr begünstigte chronische Pyelonephritis^(5,11,13,24,51,58). Die diffuse interstitielle plasmazelluläre Infiltration des Nierenparenchyms soll nur in seltenen Fällen zur Niereninsuffizienz führen⁽²⁴⁾.

Charakteristisch für die glomeruläre und tubuläre Störung sind eine mehr oder weniger starke Proteinurie, Polyurie und eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit der Nieren, sowie in der Folge Nephrohydrose und Nierenschrumpfung. Im weiteren Verlauf kann es unter Anstieg der harnpflichtigen Substanzen zur Urämie kommen^(5,13,58). Die von uns in einem Drittel der Fälle beobachtete Proteinurie soll in etwa 50 - 80% aller Plasmozytome vorkommen und meist durch Ausscheidung von niedermolekularem B-J-Protein entstehen⁽¹³⁾.

Eine Niereninsuffizienz entwickelt sich bei etwa 50% der Plasmozytomkranken^(24,51), die aber nicht mit der Ausscheidung niedermolekularer Paraproteine (z.B. B-J-Protein) durch die Nieren verbunden sein muß^(5,11,13,55). 22 von unseren 61 Patienten (35%) entwickelten eine Niereninsuffizienz, wobei sich nur bei 8 Patienten eine B-J-Proteinurie nachweisen ließ.

5.4. Eiweißveränderungen

Die meist erheblich beschleunigte BSG ist oft der erste Hinweis auf die Verschiebung der Serumproteine von der feindispersen zur grobdispersen Phase^(5,25,58). Während wir eine Erhöhung der BSG über 50mm i.d.1.Std. bei 42 von 61 Patienten (69%) fanden, gibt Begemann⁽⁵⁾ eine Beschleunigung der BSG über 50mm i.d.1.Std. bei 93%, über

100mm bei 67% der Kranken an.

Das von den Plasmazytomzellen gebildete abnorme Globulin kann anteilmäßig bis zu 60 rel% des Gesamteiweißes betragen und führt meist zur Hyperglobulinämie. Bei deutlicher Verminderung der Albuminfraktion ist das Gesamteiweiß bei der Mehrzahl der Patienten vermehrt^(5,13,25).

Eine Erhöhung des Gesamteiweißes über 8g% ergab sich bei 28 (46%) unserer Patienten. Der höchste β -Globulinanteil kam dabei auf 58,7 rel%, der höchste γ -Globulinanteil auf 70,9 rel%.

Das Auftreten eines M-Gradienten in der Serum- und/oder Urinelektrophorese bzw. der immunoelektrophoretische Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins ist ein charakteristischer Befund für das Plasmazytom. Im Immunelektrophoresebild finden sich an Stelle der geraden, mehr oder weniger kräftigen Linien normaler Präzipitate sogenannte Pathopräzipitate in Form von Doppelungen, Ausbuchtungen, unregelmäßigen Krümmungen, Gabelungen und ähnlichen⁽⁴⁸⁾.

Entsprechend ihrer antigenen Eigenschaften werden die Paraproteine den normalen Immunglobulinen der Klassen G, A, D und E zugeordnet. Im Gegensatz zu den normalen Immunglobulinen, die jeweils über κ - und λ - Leichtketten-Determinanten verfügen, findet sich bei den Paraproteinen gewöhnlich nur ein pathologisch verändertes Leichtkettenmuster⁽⁴⁸⁾. Neben den makromolekularen Paraproteinen wird beim Plasmazytom in 30 - 40% der Fälle niedermole-

kulares Protein gebildet⁽¹¹⁾. Es entsteht durch inkomplette Globulinsynthese, bei der keine Schwerketten gebildet werden⁽⁴⁸⁾. Auf Grund ihres niederen Molekulargewichtes (um 22000) passieren Bence-Jones-Eiweißkörper die Basalmembran der Glomerula und lassen sich im Urin nachweisen⁽¹¹⁾. Bei 55 der eigenen Patienten konnte ein Paraproteintyp festgelegt werden. Dabei ergab sich folgende Verteilung: IgG: 36 (65,5%); IgA: 14 (25,5%); Bence-Jones: 3 (5,4%). In zwei Fällen konnte eine Doppelparaproteinämie vom Typ IgG - IgM und vom Typ IgA - Bence-Jones festgestellt werden (3,6%). Nach Literaturangaben haben 68% der Plasmozytome eine Paraproteinämie vom Typ IgG, 23% vom Typ IgA, 0,7% vom Typ IgD, 0,02% vom Typ IgE. Auf Myelome mit Bence-Jones-Proteinbildung entfallen 6,63% und solche mit Doppelparaproteinämie 1%⁽¹³⁾.

5.5. Knochenmark

Die zytologische Untersuchung durch Sternalpunktion gewonnenen Materials läßt die eindeutige Diagnose eines Plasmozytoms zu. Ein negativer Befund spricht jedoch nicht gegen das Vorliegen eines Plasmozytoms, da mehr die herdförmige Durchsetzung des Knochens und weniger die diffuse Ausbreitung dem Wesen der Krankheit entspricht. Das zytologische Markbild zeigt ein Überwiegen plazmazellulärer Elemente (bis 90%). In Extremfällen kann man

nur diffus verteilt Myelomzellen erkennen, oder die Plasmazytomzellen liegen bei sonst wenig veränderter Hämatopoese inselförmig zusammen^(5,13,26). Eine alleinige Vermehrung von Plasmazellen reicht für die Diagnose Plasmazytom nicht aus, da auch reaktive Plasmazytosen, die bis zu 20% oder sogar 50% der Knochenmarkzellen ausmachen können, nicht selten vorkommen (z.B. chronisch-aggressive Hepatitis, Leberzirrhose, allergische Reaktionen, Karzinome)⁽¹³⁾.

Die Polymorphie der Myelomzelle reicht vom Bild der reifen Plasmazelle, wie sie im normalen Knochenmark gefunden wird, bis zu ganz unreifen Formen und Riesenzellen. Reifzellige Myelomzellen sind durch einen exzentrischen, dunklen, fast pyknotisch erscheinenden Kern, eine angeordnete Radspeichenstruktur des Kerns und meist durch das Fehlen des Nukleolus gekennzeichnet. Daneben finden sich polymorphe plasmazelluläre Elemente, die als weniger differenzierte, "unreife" Plasmazellen bezeichnet werden. Als wichtigstes Kriterium zeigen sie eine Reifungsdissoziation zwischen Kern und Zytoplasma, wobei der Kern wesentlich unreifer als das Zytoplasma erscheint. Die unreifzellige Myelomzelle ist relativ groß, rund-oval. Das Chromatingerüst des exzentrisch gelegenen Kerns erscheint lockerer, die Radspeichenstruktur des normalen, reifen Kerns wird vermißt, meist finden sich eine oder mehrere große, deutlich abgrenzbare Nukleolen. Oft lassen

sich Mitosen beobachten. Mehrkernige Plasmazytomzellen, deren Kerne nicht mehr streng voneinander unterscheidbar sind, gleichen mehrkernigen Riesenzellen^(5,13,49,51).

Im untersuchten Krankengut trug bei 52 Patienten ein positiver Knochenmarkbefund zur Sicherung der Diagnose bei. Bei 36 Patienten zeigten die Plasmazellen ein reifzelliges Bild, bei 16 Patienten waren die Plasmazellen im Knochenmarkausstrich unreifzellig, wobei in 5 Fällen ein zunächst reifzelliger Befund im Verlauf als unreifzellig bezeichnet werden mußte.

Zytochemisch zeichnen sich die Myelomzellen durch fehlende Aktivität der Adenosintriphosphatase, und erhöhte Aktivität der unspezifischen Esterasen, der sauren Phosphatase und der β -Glukuronidase aus⁽⁴⁹⁾.

Von verschiedenen Autoren wurde versucht, das morphologische Bild der Plasmazytomzellen mit dem immunologischen Typ des Paraproteins zu korrelieren^(5,13,29,30). Dabei sollen morphologisch reife Myelomzellen charakteristisch für das "IgG Plasmazytom" sein, während atypische und unreife Plasmazellen vermehrt Paraprotein vom Typ IgA bilden sollen⁽⁵⁾. Auffallend ist jedoch die Häufigkeit von undifferenzierten, atypischen oder sogar retikulumzellähnlichen Zelltypen bei den sogenannten Bence-Jones-Plasmazytomen⁽¹³⁾. Die eigenen Erhebungen ergeben eine zu dieser Annahme passende Zuordnung: Während bei den "IgG Plasmazytomen" auf 26 reifzellige Formen 7 unreif-

zellige trafen, war bei den "IgA Plasmozytomen" das Verhältnis 8 : 6 und bei den B-J-Plasmozytomen 2 : 1.

Knedel und Mitarbeiter^(29,30) konnten jedoch keine eindeutige Beziehung zwischen zytologischem Charakter der Knochenmarksausstriche und einem bestimmten Paraproteintyp erkennen.

6. Komplikationen

Für eine wirksame Infektabwehr sind nicht nur humorale, sondern auch zelluläre Abwehrmechanismen von wesentlicher Bedeutung. Trotz der beim überwiegenden Teil der Plasmozytompatienten beobachteten über 50%igen Erniedrigung der normalen Immunglobuline kommt es doch nur bei 25 bis 35% der Patienten - wie auch bei 18 unserer Patienten (29,5%) - zu einem Antikörpermangelsyndrom, in dessen Folge es durch Infektionen zu lebensbedrohenden Zuständen und rezidivierenden Erkrankungen kommt⁽³¹⁾.

Vor allem muß mit gehäuften Bronchitiden, Pneumonien, Infektionen der Harnwege, Sinusitiden, Tonsillitiden sowie septischen Temperaturen gerechnet werden^(5,13).

Die Veränderungen im Skeletsystem durch Plasmozytomherde verursachen nicht selten neurologische Ausfälle. Sind Wirbelkörper betroffen, so kommt es zu Querschnittslähmung, Paresen und Parästhesien der Beine^(5,13,51,58), wie auch bei 9 unserer Patienten zu beobachten war. Als Ur-

sache von Paresen kommt auch eine Polyneuropathie auf der Basis eines Myeloms in Frage⁽⁵⁵⁾.

Diffuse Osteoporose einerseits und einzelne Plasmozytomherde andererseits mindern die Tragfähigkeit der Knochen und geben nicht selten zu Spontanfrakturen mit geringer Heilungstendenz Anlaß. So mußten bei 10 unserer Patienten pathologische Frakturen versorgt werden.

Bei zwei unserer Patienten stellten eine Hyperkalziämie mit rezidivierender Nephrolithiasis und eine ausgeprägte Paramyloidose weitere Komplikationen dar. Eine Hyperkalziämie soll in über 10% der Myelome vorkommen⁽⁵⁾, konnte aber bei einer Untersuchung von 121 Myelomen nur bei 4% der Fälle bestätigt werden⁽¹³⁾. Die Paramyloidose wird durch Bence-Jones-Eiweißkörper hervorgerufen und kann zu Hepatomegalie, Splenomegalie, gastrointestinalen Störungen und anderen Organveränderungen führen^(5,49).

7. Zweiterkrankungen

Auf Grund des meist schon fortgeschrittenen Alters (Durchschnittsalter ca. 60 Jahre) muß man bei den Plasmozytomkranken mit bedeutenden Zweiterkrankungen rechnen, wie Herzkreislaferkrankungen, Diabetes mellitus und neoplastischen Erkrankungen. Etwa die Hälfte unserer Patienten hatten Zweiterkrankungen, wobei zahlenmäßig Diabetes mellitus und Herzkreislaferkrankungen überwogen.

Der hohe Anteil von Begleiterkrankungen in unserem Krankengut mit 50% sollte hinsichtlich der Prognose Plasmozytomkranker nicht unberücksichtigt bleiben, da es dadurch bei einem Teil der Patienten nicht möglich war, die gebotene Therapie durchzuführen.

Trotz der von einigen Autoren angegebenen Koinzidenz von Malignomen und Myelomen in einer Höhe bis zu 20%^(51,55,56), ließ sich nach neueren Arbeiten kein höheres Risiko für Plasmozytomkranke nachweisen⁽¹³⁾. Im eigenen Beobachtungsgut wurde in zwei Fällen eine neoplastische Erkrankung diagnostiziert (1 Ösophagus-Karzinom, 1 Bronchial-Karzinom).

Auffällig ist die Kombination eines Plasmozytoms und einer malignen Erkrankung des hämatopoetischen Systems⁽¹³⁾, wobei im Wesentlichen zwei Leukosen im Zusammenhang mit einem Plasmozytom als möglich erachtet werden: die eigentliche Plasmazell-Leukämie und eine akute unreifzellige Leukämie⁽⁴²⁾.

Als Ursache der Entartung eines Myeloms in eine akute Leukämie werden die Zytostatika angeschuldigt^(27,32,42), wie z.B. in einer Arbeit von Vögtli et al.¹, in der ein Fall von akuter myeloischer Leukämie nach Melphalanbehandlung einer IgA-Paraproteinämie mitgeteilt wurde⁽⁵³⁾.

Derartige Krankheitsverläufe geben Anlaß zur Überprüfung der Gültigkeit therapeutischer Maßnahmen. Es erhebt sich

nämlich die Frage, ob unter der Behandlung mit Zytostatika, Kortikosteroiden und/oder Röntgenstrahlen nicht eine zunehmende Insuffizienz des immunologischen Abwehrsystems ausgelöst wird, in deren Gefolge sich ein maligner Zweittumor oder eine Leukämie entwickeln kann⁽¹⁸⁾.

8. Therapie

Für die Therapie des Plasmozytoms stehen chirurgische, radiologische und chemotherapeutische Verfahren zur Verfügung. Dabei ist jeweils zwischen kausalen und palliativen bzw. symptomatischen Maßnahmen zu unterscheiden⁽⁸⁾.

8.1. Unspezifische Therapie

Die symptomatischen Maßnahmen richten sich nach den eingetretenen Komplikationen. Wegen eines häufig bestehenden Antikörpermangels kommt es oft zu lebensbedrohenden Zuständen. Infekte und febrile Zustände sind mit Antipyretika und möglichst gezielter antibiotischer Therapie zu behandeln. Um die fehlenden Immunglobuline zu ersetzen, kann mit γ -Globulinen substituiert werden^(8,12,22).

Die Schmerzbekämpfung mit Analgetika führt neben orthopädischen Maßnahmen (besonders bei bestehendem Kompressionssyndrom) zu einer wesentlichen Besserung des Allgemeinbefindens. Um andererseits eine weitere Deminerali-

sation des Skelets zu vermeiden, sollten die Patienten möglichst früh wieder mobilisiert werden. Vorsichtige, aktive Bewegungsübungen und Massagen unterstützen die Mobilisierung^(8,12,22,49,52).

Ausreichende Diurese kann eine drohende Nierenfunktionsstörung hinauszögern. Bei eingetretener Niereninsuffizienz sind regelmäßige Kontrollen der Elektrolyte und der harnpflichtigen Substanzen erforderlich, insbesondere des Harnsäurespiegels, der in Folge des erhöhten Purinstoffwechsels beim Plasmozytom häufig erhöht ist. Als therapeutische Maßnahmen einer Hyperurikämie sind eine Flüssigkeitszufuhr von 2 - 3 Liter täglich bei einer täglichen Urinausscheidung von 1,5 - 2 Liter, sowie die Gabe von Allopurinol angezeigt⁽⁵²⁾. Nach Schubert⁽⁴⁹⁾ ist eine schon bestehende Myelom-Niere unter Zytostatika-Therapie rückbildungsfähig, die Wiederherstellung einer normalen Nierenfunktion möglich.

Eine meist normochrome Anämie kann durch Stimulierung der Erythropoese mit anabolen Hormonen und durch Transfusionen, die jedoch nur bei Hb-Werten unter 8g% indiziert sind, günstig beeinflusst werden^(12,22,49).

Die Therapie eines besonders bei IgG-Paraproteinämien auftretenden Hyperviskositätssyndroms und Coma paraproteinemicum besteht in Plasmapheresen^(8,52,55).

Die Behandlung einer Hyperkalziämie setzt sich aus kalziumarmer Diät, Flüssigkeitszufuhr, Prednison und even-

tuell Phosphattherapie zusammen⁽⁵²⁾.

8.2. Spezifische Therapie

8.2.1. Chirurgische und radiologische Maßnahmen

Hauptindikation für operatives oder radiologisches Vorgehen ist das solitäre Plasmozytom. Durch den chirurgischen Eingriff in Kombination mit einer Röntgennachbestrahlung gelingt es häufig, den Primärherd vollständig zu vernichten, so daß bei rechtzeitigem Eingreifen der Gefahr einer Generalisierung wirksam begegnet werden kann⁽⁸⁾.

5 der eigenen Patienten mit solitärem Plasmozytom wurden operativ behandelt, einer davon wurde zusätzlich bestrahlt. In einem dieser Fälle kam es aber etwa 3 Jahre nach Exstirpation des Tumors zur Generalisierung des Krankheitsprozesses.

Chirurgische Eingriffe und Strahlentherapie sind beim generalisierten Plasmozytom nur eine palliative Maßnahme. Bei drohendem Querschnittssyndrom, Gefahr von Frakturen, lokalen Plasmazelltumoren und lokalisierten Schmerzen können sie von Nutzen sein.

8.2.2. Zytostatische Therapie

Alkylierende Substanzen gelten für die Therapie des generalisierten Plasmozytoms heute als Mittel der ersten Wahl⁽⁹⁾. In den letzten Jahren hat neben Cyclophosphamid (Endoxan^R) insbesondere das Melphalan (Alkeran^R) für die zytostatische Plasmozytombehandlung große Bedeutung erlangt. Neben einer Dauerbehandlung mit niedrigen Dosen ist eine hochdosierte intermittierende Therapie möglich. Bei einer kontinuierlichen, niedrig dosierten Dauertherapie wird je nach Blutbild eine Dosierung von 4-10 mg/die Melphalan bis zu einer Gesamtdosis von 100-120 mg vorgeschlagen⁽¹²⁾. Dann wird die Therapie je nach Leuko- und Thrombozytenzahl mit 1-2 mg/die fortgesetzt. Dazu werden täglich 30 mg, später 10 mg Prednison und 15 mg/die Primobolan per os gegeben. Die Dauertherapie mit Cyclophosphamid beginnt mit 200 mg/die i.v. für 10-15 Tage und wird dann je nach Blutbild mit 50-100 mg/die per os fortgesetzt (Kortikosteroide und Anabolika wie oben)⁽¹²⁾.

Da dieses Verfahren eine geringere Gefahr von Nebenwirkungen und eine größere Variationsbreite aufweist, eignet es sich gerade für die sogenannten "poor-risk"-Patienten. Kennzeichen dieser Patienten sind: Leukopenie unter $4000/\text{mm}^3$, Thrombopenie unter $100\,000/\text{mm}^3$, Harnstoff-N über 30 mg%, signifikanter aktiver Infekt⁽⁵²⁾.

Für die intermittierende Melphalan-Prednison-Stoßtherapie gilt das von R. Alexanian⁽¹⁾ erarbeitete Therapieschema: Alle 6 Wochen 0,25 mg/kg/Tag Melphalan per os über 4 Tage kombiniert mit 2 mg/kg/Tag Prednison, das an den 4 darauffolgenden Tagen reduziert (1,5 - 1,0 - 0,5 - 0,25 mg/kg/Tag) und danach abgesetzt wird. Man geht bei dieser Dosierung von der Theorie aus, daß unter den langsam proliferierenden Plasmazellen die relativ wenigen in den Generationszyklus eintretenden Zellen von der hohen Alkeran-Konzentration bei vorhandener Ansprechbarkeit sicher getroffen werden. Während des therapiefreien Intervalls haben die sich schneller teilenden Zellen des hämatopoetischen Systems Gelegenheit zur Regeneration⁽⁸⁾. Nach vergleichenden Studien von Alexanian⁽¹⁾ bietet die Kombinationstherapie Melphalan-Prednison-Procarbazin (Melphalan und Prednison Dosis wie oben, Procarbazin 30 mg/kg über 9 Tage alle 6 Wochen) eine Ansprechrate von 59% gegenüber 48% der Kombinationstherapie Melphalan-Prednison und 24% der Melphalan-Monotherapie⁽¹⁾.

Die Erfolgsraten beider Therapiemethoden mit Zytostatika - die kontinuierliche Dauertherapie und die intermittierende Stoßtherapie - werden in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. Während Alexanian⁽¹⁾ und andere^(15, 37, 52) über Remissionen in etwa 50% berichten, glaubt Kanzow⁽²²⁾ eine derartige Wirkung weder bei der Langzeit-

behandlung noch bei der wiederholten Stoßtherapie mit Alkeran^R oder Endoxan^R feststellen zu können.

Bei unseren Patienten sahen wir in der Gruppe der 44 intensiv-spezifisch Behandelten einen relativen Therapieerfolg nach den angegebenen Kriterien (siehe Seite 9) bei 28 Patienten ($\hat{=}$ 63%). Während sich ein Therapieerfolg bei den Patienten, die einer kombinierten Zytostatika-Kortikoide-Anabolika-Behandlung zugeführt wurden, in 13 von 16 Fällen einstellte, sahen wir bei den Patienten, die in anderer Weise zytostatisch behandelt wurden, einen Therapieerfolg nur in 11 von 23 Fällen. Mit Hilfe des Vierfelder $-\chi^2$ - Tests⁽⁴⁷⁾ ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($0,10 > p > 0,05$).

Unter den eigenen Patienten wurden 11 nur symptomatisch, 39 mit Zytostatika, 26 mit Kortikosteroiden, 8 operativ und 3 radiologisch behandelt. Eine Kombinationsbehandlung, bestehend aus Cyclophosphamid (Endoxan^R), Kortikosteroiden (Decortin^R) und Anabolika (Primobolan^R) wurde bei 16 Patienten durchgeführt. Unter der genannten Kombinationsbehandlung soll - wie bei Kanzow⁽²²⁾ ausgeführt - die Überlebenszeit bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch gesichert länger als unter alleiniger symptomatischer oder alleiniger zytostatischer Behandlung sein. Eine lebensverlängernde Wirkung unter alleiniger Behandlung mit alkylierenden Zytostatika kann-

te nicht bewiesen werden⁽²²⁾.

Bei unseren 61 Plasmozytomkranken läßt sich bezüglich der Überlebenszeit keine statistische Aussage machen, da unsere Patienten keiner Auswahl unterworfen wurden und je nach Ausprägung der Krankheit teils intensiv-spezifisch, teils unspezifisch, teils nicht behandelt wurden und auch in anderer Hinsicht das Krankengut eine zu große Inhomogenität aufweist. Am Stichtag waren weniger als die Hälfte der Patienten bereits verstorben, somit kann nur in dieser Gruppe eine mittlere Überlebenszeit angegeben werden, bei den noch Lebenden kann sich jedoch die Krankheitsdauer bis zum Stichtag nur noch verlängern, was zumindest die Aussage zuläßt, daß unsere Patienten im Durchschnitt länger als 31 Monate (arithm. Mittel) lebten. Auch ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung zur Errechnung der Überlebenszeit ungünstig, da erfahrungsgemäß die Diagnose in sehr unterschiedlichen Krankheitsstadien gestellt wird. Objektive Kriterien für den Krankheitsbeginn fehlen jedoch bei dieser Erkrankung. Außerdem befanden sich in unserem Krankengut benigne Verlaufsformen des Plasmozytoms, solitäre Plasmozytome und sehr frühe Krankheitsstadien, wodurch das Ergebnis innerhalb der Therapiegruppen (siehe Tab. 9, Seite 24) verfälscht wird.

Nach den Erfahrungen verschiedener Autoren^(1,8,12,14,37,41,49,52) mit der modernen zytostatischen Therapie läßt

sich zusammenfassend sagen, daß die zytostatische Therapie, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika, Kortikosteroiden und Anabolika, zu einer wesentlichen Besserung des Allgemeinbefindens, relativer Schmerzfreiheit und geringerer Komplikationsrate führt. In randomisierten, kontrollierten Studien konnte eine signifikante Lebensverlängerung unter der angegebenen zytostatischen Kombinationstherapie (Zytostatika-Kortikoide-(Anabolika)-Therapie) nachgewiesen werden^(1,22).

Nach unseren Ergebnissen läßt sich zwar keine signifikante Lebensverlängerung durch die zytostatische Therapie angeben, in der Tendenz aber können wir uns den Erfahrungen dieser Autoren anschließen.

Neben der bekannten Wirkung auf das blutbildende System (Leukozytopenie, Thrombozytopenie) kommt es unter der Therapie mit alkylierenden Substanzen sowohl zu quantitativen als auch zu qualitativen Veränderungen der Paraproteinbildung. Vor allem die Entstehung mikromolekularer Paraproteine wurde beobachtet, als deren Entstehungsmechanismus eine Selektionswirkung des Zytostatikums auf unterschiedlich empfindliche Zellpopulationen, oder die Wirkung eines alkylierenden Agens auf die Ig-Synthese vermutet wird⁽⁵⁷⁾.

Nach kürzerer oder längerer Behandlungszeit werden alle Plasmozytome therapieresistent. Dieser Prozess geht zum Teil mit einer Entdifferenzierung der Tumorzellen einher,

die sich in einer Zunahme der Proliferationsrate, in einer Umbildung in überwiegend B-J-Protein produzierende Zellen oder in einem Verlust der Proteinsynthesefähigkeit äußern kann⁽⁸⁾.

Unter Berücksichtigung der nachteiligen Nebeneffekte unter der zytostatischen Therapie des Plasmozytoms empfehlen manche Autoren^(8,22,27), Zytostatika erst in späteren Stadien oder bei Eintreten eindeutiger Progredienz einzusetzen. Demgegenüber fordern andere Therapeuten, die guten Ergebnisse der zytostatischen Therapie und die Verhinderung bzw. Verzögerung des Auftretens von Komplikationen aufführend, nach Sicherung der Diagnose "Plasmozytom" möglichst früh mit einer zytostatischen Behandlung zu beginnen^(12,51,54).

Nach Sonntag⁽⁵²⁾ bestehen heute noch keine sicheren Daten, die beweisen, daß eine frühe Therapie des multiplen Myeloms in präklinischen oder präsymptomatischen Phasen zu einer verlängerten Überlebenszeit oder einem allgemein besseren Verlauf führt. Die Indikation zur spezifischen Therapie ist deshalb auch heute noch nach rein klinischen Kriterien zu stellen und erst dann gegeben, wenn Symptome auftreten⁽⁵²⁾.

9. Krankheitsstadium und Therapieintensität

Unsere Plasmozytomkranken zeigten bei Diagnosestellung sehr unterschiedlich fortgeschrittene Krankheitsbilder und unterschieden sich auch nach Art und Intensität der Therapie erheblich voneinander. Um nun die Überlebenszeiten miteinander vergleichen zu können, wurden Gruppen annähernd gleicher Krankheitsstadien und vergleichbarer Therapieintensität gebildet.

9.1. Krankheitsstadien

Es dürfte außer Zweifel stehen, daß die durch eine Therapie zu erreichende Überlebenszeit eines Patienten weitgehend von dem mehr oder weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium zum Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängt⁽¹⁴⁾.

So fanden wir bei den 43 Patienten im Stadium I (ohne schwerwiegende Komplikationen bei Diagnosestellung) eine mittlere Überlebenszeit von 31 Monaten (Median; Bereich: 1/87). Für die 18 Patienten im Stadium II (mit Komplikationen, die ein therapeutisches Eingreifen erforderten) ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 14 Monaten (Median; Bereich: 1/56). Wie schon früher ausgeführt, läßt sich aus dem vorliegenden Material keine statistische Aussage machen, die Überlebenszeiten (siehe Tab. 5) der Patienten im Stadium I und II ergeben aber innerhalb

der verschiedenen Gruppen Differenzen zwischen 15 und 20 Monaten. Diese Werte liegen so hoch, daß daraus für die Patienten, die bei Diagnosestellung in einem frühen Krankheitsstadium waren, ein günstigerer Krankheitsverlauf abgeleitet werden kann. Daraus ergibt sich die Forderung, die Diagnose Plasmozytom möglichst frühzeitig zu sichern und eine dem klinischen Bild entsprechende Therapie durchzuführen.

9.2. Therapieintensität

Auf Grund des mehr oder weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadiums, der bestehenden Begleiterkrankungen und des unterschiedlichen Alters wurde das therapeutische Vorgehen modifiziert. So wurde eine Unterteilung unseres Krankengutes in intensiv-spezifisch behandelte Patienten, wobei wir nicht zytostatisch, kombiniert zytostatisch und nicht kombiniert zytostatisch behandelte Patienten unterschieden, und unspezifisch bzw. nicht behandelte Patienten getroffen. Nach dieser Aufstellung (siehe Tab. 9, Seite 24) weist die Gruppe der nicht kombiniert zytostatisch behandelten Patienten die höchste Überlebenszeit auf. Dazu muß aber bemerkt werden, daß erst seit etwa 2 Jahren, immer dann, wenn eine zytostatische Therapie sinnvoll erschien, diese als 3er Kombinationstherapie durchgeführt wurde, und dadurch die Überlebenszeit in dieser Gruppe

auf Grund der kürzeren Beobachtungsdauer verfälscht wird. Betrachtet man die Gruppe der am Stichtag verstorbenen Patienten, so ergibt sich innerhalb der intensiv-spezifisch behandelten Patienten kein wesentlicher Unterschied in der Überlebenszeit, wohl aber zwischen den intensiv-spezifisch und den unspezifisch bzw. nicht behandelten Patienten.

Zusammen mit den unter zytostatischer Therapie beobachteten Befundbesserungen rechtfertigt die höhere Überlebenszeit den Einsatz von Zytostatika, wenn auch eine kausale Therapie dieser Erkrankung nicht möglich ist.

10. Sonderformen

10.1. Solitäre Plasmozytome

Die Häufigkeit solitärer Plasmozytome wird mit 2 - 10% angegeben^(5,13). Im untersuchten Krankengut befanden sich 2 solitäre extramedulläre und 3 solitäre ossäre Plasmozytome, von denen eines im Verlauf der Erkrankung in eine generalisierte Form überging. Zur Annahme eines solitären Plasmozytoms sollen folgende Forderungen erfüllt sein: Einzelherde im Knochensystem, Fehlen einer Hyperglobulinämie und B-J-Proteinämie sowie ein multilokulär normaler Knochenmarkbefund⁽⁵⁾. Charakteristisch für die solitären Myelome ist, daß der primäre Tumor lange stationär bleibt,

strahlensensibel ist und seine völlige Heilung nach der operativen Entfernung möglich ist^(13,51).

Bei einem unserer Fälle (Fall V) lag wahrscheinlich bereits bei Diagnosestellung ein multilokulärer Befall vor, der jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht nachgewiesen werden konnte. Die Ausräumung des Tumors war somit nur eine Palliativmaßnahme, die aber womöglich den Krankheitsverlauf verzögerte.

Die Prognose solitärer Plasmozytome ist in erster Linie vom Sitz des Solitärplasmozytoms abhängig, wird aber ansonsten als relativ günstig angegeben, da die Generalisierung oft ausbleibt oder erst nach Jahren eintritt⁽⁵⁾.

10.2. Plasmozytom ohne Paraprotein

In der Literatur wird die Häufigkeit von Plasmozytomen ohne Paraprotein mit 0,4% bis 1,5% angegeben⁽¹³⁾.

Ursache des fehlenden Paraproteins soll das Unvermögen der Plasmozytomzellen sein, intrazellulär synthetisiertes Paraprotein zu sezernieren^(20,44). Als weitere Möglichkeit werden die Unfähigkeit eines neoplastisch entarteten Plasmazellklones, Protein zu bilden, sowie die Bildung eines von den Immunglobulinen differenten Proteins durch den entarteten Plasmazellstamm diskutiert⁽²⁰⁾. Andererseits sollte man erwägen, daß unter frühzeitiger zytostatischer Therapie die Plasmozytomzellen die Fähig-

keit zur Paraproteinsynthese verlieren können, bevor überhaupt ein Paraprotein nachgewiesen wurde⁽⁸⁾.

Bei dem von uns beobachteten Fall zeigte das Knochenmarkbild wenig differenzierte Plasmoblasten, die eine große Ähnlichkeit mit Retikulumzellen aufwiesen, eine Beobachtung, die das Plasmozytom als eine hochdifferenzierte Spezialform des Retikulumzellsarkoms des Knochenmarks erkennen läßt⁽⁵⁸⁾. Während der gesamten Krankheitsdauer war unter Einsatz verschiedener Nachweisverfahren kein Paraprotein festzustellen.

10.3. Plasmozytom mit Doppelparaproteinämie

Das Vorkommen von zwei oder mehreren Paraproteinämien in einem Serum stellt einen sehr seltenen Befund dar und kommt in etwa 0,5% aller Paraproteinämien vor⁽¹³⁾.

Die Entstehung einer Doppelparaproteinämie könnte durch die Entartung zweier Klone von proteinbildenden Plasmazellen erklärt werden. Die von uns beobachtete IgG-IgM-Paraproteinämie könnte klinisch als Kombination Plasmozytom/Morbus Waldenström bezeichnet werden, ein entsprechender Knochenmarkbefund mit morphologisch unterschiedlichen Zelltypen konnte im Beobachtungszeitraum jedoch nicht erhoben werden.

Bei der Doppelparaproteinämie IgA-B-J in unserem Krankengut mag es sich um eine Folge der Melphalantherapie han-

deln. Zu diesem Schluß gibt die Tatsache Anlaß, daß zu nächst nur eine IgA-Paraproteinämie bestand und sich das B-J-Protein erst unter der Therapie mit Melfhalan zeigte. Nach einer zytostatischen Therapie von einigen Monaten war jedoch kein Paraprotein mehr nachweisbar, der Krankheitsprozess zeigte keine weitere Progredienz. In diesem Zusammenhang ist auf die Beobachtungen anderer Autoren zu verweisen, die einen Verlust der Paraproteinsynthesefähigkeit der Plasmazytomzellen sowie qualitative Veränderungen des Paraproteins verbunden mit der Bildung pathologischer Leichtkettenmuster nach Anwendung alkylierender Zytostatika feststellen konnten^(8,57).

11. Prognose des Plasmozytoms

Da bisher eine kausale Therapie beim Plasmozytom nicht möglich ist und der Krankheitsverlauf mehr oder weniger progredient in Monaten bis einigen Jahren zum letalen Ausgang führt, ist die Prognose stets infaust.

Die Angaben der mittleren Überlebenszeit (Diagnosestellung bis Tod) schwanken zwischen 3,5 und 24 Monaten^(5, 13,14,16,26,35). Dabei scheint durch die spezifische Therapie ein günstigeres Ergebnis erreichbar^(14,16). Diese Erfahrung trifft auch für unser Krankengut zu.

In der Gruppe der am Stichtag verstorbenen Patienten (26) betrug die mittlere Überlebenszeit 17 Monate (Median; Be-

reich: 1/52). Diese relativ geringe Überlebenszeit erklärt sich aus den Krankheitsverläufen dieser Patienten. So entwickelte sich bei 14 Patienten eine Niereninsuffizienz, 12 der 26 Patienten befanden sich bereits bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, wodurch die Beeinflußbarkeit durch eine gezielte Therapie wesentlich geringer war. Außerdem wirkt sich der hohe Anteil unreifzelliger Plasmozytome (10 von 26 Pat.) prognostisch ungünstig aus, da unreifzellige Plasmozytome ein intensiveres Proliferationsvermögen der Plasmozytomzellen mit stärkerer Knochenmarkinfiltration und Beeinträchtigung der Hämatopoese zeigen und therapeutisch schlechter zu beeinflussen sind^(13,35,53).

Z u s a m m e n f a s s u n g

Um einen Beitrag zur klinischen Symptomatik leisten zu können, werteten wir die Krankenblätter von 61 Patienten unserer Klinik mit der Diagnose Plasmozytom aus. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 58,6 Jahre, die Geschlechtsverteilung war ausgeglichen. Häufigstes Symptom der Erkrankung waren Knochenschmerzen. Diagnostisch standen die Knochenmarkszytologie, der Paraproteinnachweis im Serum und Urin und röntgenologisch nachweisbare Skeletentkalkungen im Vordergrund. Weitere diagnostische Hinweise stellten stark erhöhte BKS, Anämie, Infektneigung und pathologische Frakturen dar. Niereninsuffizienz, Antikörpermangelsyndrom, Frakturen und neurologische Ausfallerscheinungen komplizierten den Verlauf in vielen Fällen.

Neben einer unspezifischen Therapie wurden operative und radiologische Maßnahmen durchgeführt. Der therapeutische Schwerpunkt lag jedoch auf der zytostatischen Therapie, die meist in Kombination mit Kortikosteroiden und Anabolika zur Anwendung kam. Eine Überlegenheit der 3er Kombinationsbehandlung, bestehend aus Zytostatika, Kortikosteroiden und Anabolika, konnte statistisch nicht bewiesen werden. Bei 13 der 16 Patienten, die dieser Therapie zugeführt wurden, waren jedoch objektivierbare Besserun-

gen der klinischen Befunde wie auch des subjektiven Befindens zu beobachten.

Literaturverzeichnis

1. Alexanian, R., J. Bonnet, E. Gehan, A. Haut, J. Hewlett, M. Lane, R. Monto, H. Wilson: Combination chemotherapy for Multiple Myeloma. *Cancer* 30 (1972), 382.
2. Apitz, K.: Die neuen Anschauungen vom Plasmozytom des Knochenmarks, dem sog. Multiplen Myelom. *Klin. Wschr.* 18 (1940), 1025.
3. Arend, W.P., et al.: Nonsecretory myeloma. Immunofluorescent demonstration of paraprotein within bone marrow plasma-cells. *Cancer* 33 (1974), 721.
4. Bauke, J., G. Kaiser, K. Schöffling: Chromosomenuntersuchungen beim Plasmozytom und bei der Plasmazell-Leukämie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 78 (1971), 122.
5. Begemann, H.: Die Paraproteinämien. In Begemann: *Klinische Hämatologie* (Thieme: Stuttgart 1970), 640.
6. Bence-Jones, H.: On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Phil. Trans. Royal Soc. (London)* 138 (1848), 55.
7. Bessler, W.: Die Radiostrontiumszintigraphie beim Plasmozytom. *Fortschr. Röntgenstr.* 116 (1972), 64.
8. Braun, H.J.: Die Therapie des Plasmozytoms. *Therapiewoche* 24 (1973), 2136.
9. Braun, H.J.: Die intermittierende Melphalan-Prednison-Stoßtherapie des Plasmozytoms. *Dtsch. med. Wschr.* 97 (1972), 84.
10. Dalton, A.J., M. Potter, R.M. Merwin: Some ultrastructural characteristics of a series of Primary- and Transplantated Plasma-cell Tumors of the mouse. *J. nat. Cancer Inst.* 26 (1961), 1221.

11. Erdmann, H., J.-D. Faulhaber, E.F. Pfeiffer: Leichtkettenplasmozytome unter dem Bild chronischer Nierenerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1289.
12. Fateh-Moghadam, A.: Therapie des Plasmozytoms. Münch. med. Wschr. 115 (1973), 861.
13. Fateh-Moghadam, A.: Paraproteinämische Hämoblastosen. In: Begemann, H.: Handbuch der inneren Medizin. II/5 (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1974), 245.
14. Fröhlich, Ch., U. Köhle, R. Rietsch: Der Einfluß der Therapie auf die Überlebenszeit von Plasmozytom-Patienten in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und der Therapie-Intensität. Med. Welt 22 (1971), 713.
15. Gerhartz, H., M. Keller: Die Beeinflussung der Krankheitssymptomatik beim Plasmozytom durch die Chemotherapie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75 (1969), 521.
16. Gerhartz, H., P. Obrecht, C. Ramsbott: Zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufes und der Lebenserwartung Plasmozytomkranker durch die Chemotherapie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71 (1965), 496.
17. Hässig, A.: Antigenanalytische Untersuchungen an Paraproteinen. Fortschr. Med. 80 (1962), 149.
18. Hartwich, G., H. Götz, H.J. Horstmann: Makroglobulinämische Retikuloze mit leukämischer Endphase und Verlust des Paraproteins. Blut 21 (1970), 137.
19. Hitzig, W.H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. (Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963).
20. Indiveri, F., A. Barabino, M.E. Santolini, B. Santolini: "Nonsecretory" Multiple Myeloma. Acta Haemat. 51 (1974), 302.

21. Kahler, O.: Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms (Beobachtungen von Albuminurie). Prag. med. Wschr. 14 (1889), 33.
22. Kanzow, U., B. Lange, G. Niederal, A. Gropp: Chromosomenuntersuchungen bei Paraproteinämien. Klin. Wschr. 45 (1967), 1076.
24. Kaufmann, W.: Differentialdiagnose der Niereninsuffizienz bei multiplem Myelom (Plasmozytom). Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 965.
25. Kindler, U.: Zur Differenzierung der Paraproteinämieformen. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 646.
26. Klemm, D.: Die paraproteinämischen Hämoblastosen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 26 (1967), 109.
27. Klemm, D.: Paraproteinämische Erkrankungen. Med. Klin. 64 (1969), 873.
28. Klemm, D., H. Merker, M. Westerhausen: Akute Neuproliferationen bei paraproteinämischen Hämoblastosen unter langdauernder Zytostatikabehandlung. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 2063.
29. Knedel, M., P. Bödefeld: Über die Beziehungen zwischen Paraproteintyp und zytologischer Charakteristik bei Plasmozytomen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69 (1963), 447.
30. Knedel, M., A. Fateh-Moghadam: Über das sog. α_2 -Plasmozytom. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75 (1969), 692.
31. Knedel, M., A. Fateh-Moghadam, R. Lamerz, U. Mayan: Beziehungen zwischen Verminderung der Immunglobuline und klinisch manifestem Antikörpermangelssyndrom bei Paraproteinämien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968), 472.

32. Kyle, R.A., R.V. Pierre, E.D. Bayrd: Multiple Myeloma and acute myelomonocytic leukemia. New. Engl. J. Med. 283 (1970), 1121.
33. Longsworth, L., T. Shedlovski, D.A. McInnes: Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J. exp. Med. 70 (1939), 399.
34. Märki, H.H., F. Wuhrmann: Häufigkeit und klinische Bedeutung der Paraproteinämie. Klin. Wschr. 43 (1965), 85.
35. Märki, H.H., F. Wuhrmann, A. Largiadèr: Zur prognostischen Beurteilung der Plasmozytomkrankheit. Schweiz. med. Wschr. 95 (1965), 586.
36. Meyer, J.E., et al.: Solitary myeloma of bone; a review of 12 cases. Cancer 34 (1974), 438.
37. Morell, A., F. Skvaril, H.P. Rüst, G.A. Sprengler, K. Brunner, S. Barandun: Zur Prognose des Multiplen Myeloms. Schweiz. med. Wschr. 100 (1970), 1990.
38. Ossermann, E.F.: Amyloidosis and plasma cell dyscrasia. In: Grabar, P., P.A. Miescher: Immunopathology, IVth Internat. Symp. Monte Carlo (Grune & Stratton: New York 1965), 283. Zit. nach: Fateh-Moghadam, A.: Paraproteinämische Hämoblastosen. Handbuch der inn. Med. II/5 (1974), 245.
39. Petite, J., A. Cruchaud: Anomalies qualitatives et quantitatives des immunoglobulines chez les parents de sujet atteints de paraprotéinémie idiopathique. Schweiz. med. Wschr. 100 (1970), 338.
40. Potter, M., R.C. Maccardle: Histology of developing plasma cell neoplasia induced by mineral oil in BALB/c mice. J. Nat. Cancer Inst. 33 (1964), 497.

41. Rieche, K., M.L. Matthes: Therapie des Plasmozytoms. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 632.
42. Riedler, G.F., E. Vorburger, C. Maier: Unreife Leukosen und Myelom. Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 1592.
43. River, G.L., D.A. Tewksbury, H.H. Fudenberg: "Non-secretory" Multiple Myeloma. Blood 40 (1972), 204.
44. Rohr, H., H.-P. Lohrmann: Beitrag zum Thema "Plasmozytom ohne Paraproteine". Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 55.
45. Rüttner, J.R., C. Maier: Zum Problem der Retikulosen. Schweiz. med. Wschr. 90 (1960), 1105.
46. Rustitzky, J.v.: Multiples Myelom. Dtsch. Z. Chir. 3 (1873), 162.
47. Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1972).
48. Schneider, W.: Diagnose und Differenzierung der Paraproteine mit der Immunelektrophorese. Münch. med. Wschr. 17 (1969), 991.
49. Schubert, J.C.F., H. Martin: Diagnose und Therapie des multiplen Myeloms. Dtsch. Ärzteblatt 4 (1973), 197.
50. Siebner, H.: Über Chromosomenuntersuchungen bei Paraproteinämien. Fortschr. Med. 87 (1969), 30.
51. Snapper, I., A. Kahn: Myelomatosis. Fundamentals and clinical features. (Karger: Basel-New York 1971). Zit. nach: Fateh-Moghadam, A.: Paraproteinämische Hämoblastosen. Handbuch d. inn. Med. II/5 (1974), 245.
52. Sonntag, R.W.: Richtlinien zur heutigen Therapie des multiplen Myeloms. Schweiz. med. Wschr. 103 (1973), 1324.

53. Vögtli, W., G.A. Nagel, L. Bianchi, P. Truog: Akute myeloische Leukämie nach Alkeran-Therapie einer IgA-Paraproteinämie. Schweiz. med. Wschr. 105 (1975), 27.
54. Waldenström, J.: Die Myelomkrankheit - Vorkommen und Verlauf in einer Stadtbevölkerung. Med. Klin. 59 (1964), 413.
55. Waldenström, J.: Die Formenkreise des Plasmozytoms. Schweiz. med. Wschr. 100 (1970), 727.
56. Weitzel, R.A.: Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells: An autopsy survey. Cancer 11 (1958), 546.
57. Wetter, O.: Zur Beurteilung zytostatischer Wirkungen bei der Therapie des Plasmozytoms und der Makroglobulinämie Waldenström. Med. Welt 15 (1970), 662.
58. Zollinger, H.U.: Pathologische Anatomie. Bd. I u. II (Thieme: Stuttgart 1971).

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn
Privatdozent Dr. G. Hartwich für die Überlassung des
Themas, die Übernahme des Referates und die fachliche
Beratung bei der Abfassung dieser Dissertation.

Lebenslauf

Am 11. November 1950 wurde ich als Sohn des Landwirts Josef Blaimer und seiner Ehefrau Mariele in Embach, Landkreis Regensburg geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Niedertraubling, von 1961 bis 1970 das Albertus-Magnus-Gymnasium in Regensburg und erwarb mit dem Abitur im Juni 1970 die allgemeine Hochschulreife. Nach 10-monatiger Dienstzeit bei der Bundeswehr nahm ich im April 1971 das Medizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg auf. Im Februar 1972 legte ich das Vorphysikum und im Mai 1973 das Physikum ab.

Mit dem bestandenen Staatsexamen beendete ich am 4. August 1976 mein 11-semesteriges Medizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg.

November 1976

Josef Heinrich Blaimer

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990